

**Vergleich der Erythrocytenüberlebenszeit
zwischen frischem und konserviertem Blut
an der isoliert perfundierten Hundeniere
bei 37°C**

von

Vladimir Kozlík

aus

Pilsen/Böhmen

1974 № 226

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

Vergleich der Erythrocytenüberlebenszeit zwischen frischem und konserviertem Blut an der isoliert perfundierten Hundeniere bei 37° C

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Vladimir Kozlik

aus

Pilsen/Böhmen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 1974

GLIEDERUNG

	Seite	
I.	Einleitung und Problematik	1
II.	Methodik	3
II.1.	<u>Material</u>	3
1.1.	Nierenentnahme	3
1.2.	Blutentnahme	3
1.3.	Das Perfusionsgerät	4
1.3.a)	De Bakey-Pumpe	
b)	Bubble Oxygenator	
c)	Wärmebecken	
d)	PVC Schläuche	
1.4.	Perfusionsflüssigkeit	5
II.2.	<u>Versuchsanordnung</u>	5
2.1.	Versuchseinteilung	5
2.1.1.	Hämolyseuntersuchungen	6
2.1.1.a)	Hämolysegrad in der Zeitabhängigkeit während d. Perfusion der isol. Niere	
b)	Das Verhalten des hämolytischen Quotienten LDH/GOT im Perfusat	
c)	Bestimmung des Hämolysegrades im Reagenzglasversuch	
d)	Beziehungen des intrarenalen Widerstandes (PRU 100) und der Hämolyse im Versuchsablauf	
2.1.2.	Das Verhalten der pH werte des Perfusates im Versuchsablauf	6
2.2.	Versuchsablauf	7
2.2.1.	Perfusion der isolierten Niere	7
2.2.2.	Reagenzglasversuch	7

II.3.	<u>Bestimmungsmethoden</u>	8
3.1.	freies Hämoglobin im Perfusat	
3.2.	LDH und GOT im Perfusat	
3.3.	pH im Perfusat	
III.	Eigene Ergebnisse	9
III.2.1.1.	Hämolyseuntersuchungen	9
2.1.1.a)	Hämolysegrad in der Zeitabhängigkeit während d. Perfusion d. isol. Niere	11
b)	Das Verhalten des hämolyt. Quotienten LDH/GOT im Perfusat	12
c)	Bestimmung des Hämolysegrades im Reagenzglasversuch	15
d)	Beziehungen des intrarenalen Widerstandes (PRU 100) und der Hämolyse im Versuchsablauf	16
2.1.2.	Das Verhalten d. pH Werte des Perfusates im Versuchsablauf	21
IV.	Diskussion	22
V.	Zusammenfassung	26
VI.	Literaturverzeichnis	27

I. Einleitung und Problematik

Da sich die Niere von den anderen lebenswichtigen Organen wie dem Gehirn, dem Herzen, den endokrinen Drüsen und der Leber durch die leicht zugängliche anatomische Lage und die verhältnismäßig einfache Gefäßversorgung für chirurgische Eingriffe unterscheidet, gewann besonders in den letzten Jahren die Nierentransplantation in lebensbedrohlichen akuten Zuständen an Bedeutung (32,33,44).

Die Konservierungsbedingungen der Kadavernieren, auch bei Langzeitperfusionen, wurden in zahlreichen Arbeiten studiert und besonders in der letzten Zeit soweit verbessert, daß eine ganze Reihe der physikalisch-chemischen bzw. hämodynamischen störenden Faktoren beseitigt werden konnte.

Noch vor einigen Jahren wurde bei den Perfusionen der isolierten Nieren, und auch bei anderen Organen, Vollblut verwendet. Dabei kam es sehr oft zur hohen Hämolyse und infolgedessen sehr häufig zum akuten Versagen der konservierten Niere.

Diese Gefahr wurde z.B. durch Einführung der sog. Eigenblutverdünnungsmethode auf ein Minimum herabgesetzt (12,27,28), da diese Methode mit der minimalen Blutmenge, die für die Zufuhr der nötigsten O_2 - Menge dient, arbeitet.

Auch der erhöhte intrarenale Widerstand, als eine der wichtigsten Ursachen der Bluttraumatisation, wurde in zahlreichen interessanten Arbeiten studiert. Diese haben durch pharmakodynamische Beeinflussung mit Complamin[®] und Euphyllin (35,36) nicht nur die Herabsetzung des intrarenalen Widerstandes erreicht, sondern auch eine wesentliche Verbesserung der Glucoseutilisation der Nieren bewiesen (21).

Unser Bestreben hat sich auf die eventuelle Beeinflussung der Hämolyse bei der Perfusion der isolierten Niere mit Altblut bzw. Frischblut gerichtet; auch wie weit sich Complamin[®] auf die Hämolyse auswirkt, wurde studiert.

II. Methodik

II.1. Material

1.1. Nierenentnahme

Wir unternahmen unsere Versuche an 14 Hunden mit einem durchschnittlichen Gewicht von 105g (80 - 160g). Als Spendertiere wurden Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 30 Monaten und einem mittleren Gewicht von 25kg benutzt.

Die Entnahme der Niere erfolgte transabdominal in Nembutalnarkose. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 20 Minuten.

Es erfolgte sofortiger Anschluß an ein Infusionssystem mittels eines Metallansatzstückes das in den Nierenarterienstumpf eingeschoben wurde. Bis zum Anschluß an das Perfusionsgerät wurde die Niere mit 200 - 300 ml Ringerlösung kaltgespült. Diese Maßnahme dient zur Verhinderung intravasaler Thrombenbildung (19). Die Anoxiezeit überschritt nicht 25 Minuten. Dies wird toleriert (8,19,24,35,43).

1.2. Blutentnahme

Acht Tage vor der Entnahme der linken Niere wurden jedem Hund (in Nembutalnarkose) aus der vena femoralis 200 ml Blut routinemässig (Vakuum) entnommen.

Das Blut wurde in einer Blutkonservenflasche mit 100 ml ACD Stabilisator gemischt und bei +4°C lege artis aufbewahrt. Nach der Entnahme der rechten Niere wurden ebenfalls 200 ml Blut mit Hilfe der oben angegebenen Technik entnommen. Das Frischblut wurde anschließend zur Perfusion der zweiten Niere verwendet. Bei der Nierenperfusion der zweiten Versuchsgruppe wurde das acht Tage alte Blut benutzt.

1.3. Das Nierenperfusionsgerät

Die Perfusion der isolierten Niere wurde mit Hilfe eines Perfusionsgerätes nach Husemann (19) durchgeführt. Das Gerät besteht aus folgenden drei Teilen:

1.3.a) einer De Bakey - Pumpe

Sie besteht in einem Plastikschauch der unmittelbar vor eine nahezu halbkreisförmige Schiene aus Metall montiert ist, und aus zwei kleinen Metallrädern, die an je einem Ende eines starren Armes derart befestigt sind, daß sie während der Rotation dieses Armes um seine zentrale Achse den Schlauch alternierend komprimieren. Diese Anordnung hat zur Folge, daß eines der Räder stets den Schlauch zusammendrückt und somit einen Rückfluß des Blutes verhindert (41).

b) einem Bubble - Oxygenator

Dieser besteht aus einem Plexiglaszylinder, dessen Boden zwei Etagen hat. In der tieferen Etage erfolgt die Zufuhr des sauerstoffarmen Blutes und des Sauerstoffs. Das Abflußrohr für das sauerstoffangereicherte Blut liegt am Boden der höheren Etage. Dieser Oxygenator wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen konstruiert.

c) eines Wärmebeckens, in dem die isolierte Niere bei 37°C installiert wurde.

d) PVC Schläuche - dienen als Gefäßverbindungsstücke.

Der arterielle Schenkel des Perfusionssystems wurde mit einem Druckmesser (in mm Hg) von Hellige und einem Flowmesser (ml/Min) Marke Nycotron ausgestattet.

1.4. Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit

200 ml Blut
 100 ml ACD Stabilisator USP XVIII, Formel B
 von Fa.B.Braun, Melsungen AG
 300 ml Perfusionslösung - Basislösung zur Per-
 fusion von Transplantaten
 (Fa.Dr.E.Fresenius KG chem.pharm.
 Industrie Bad Homburg)
 50 ml 20% Mannit
 10 ml Trispuffer (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,
 3-prpandiol)
 4 ml Liquemin

 664 ml Perfusat

II.2. Versuchsanordnung

2.1.Versuchseinteilung

Perfusionsversuche wurden mit acht Tage "altem"
 (konserviertem) und frischem Blut, sowohl mit als auch
 ohne Complamin - Zugabe, wie aus der folgender Tabelle
 zu entnehmen ist, durchgeführt:

Gruppe I Frischblut		Gruppe II Altblut	
mit	ohne	mit	ohne
Xantinol - Nicotinat*		Xantinol - Nicotinat	

* 7-2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxy-äthyl-N-methylamino)propyl
 -1,3dimethylxantin,-pyridin-3-carboxylat= Complamin® (16)
 Fa.J.Wülfing,Düsseldorf

Unser Bestreben hat sich auf die Untersuchungen folgender Parameter im Perfusat während des Versuchsablaufes gerichtet:

des freien Hämoglobins,
der LDH und GOT Aktivität,
der pH Bestimmung,
des arteriellen Druckes (mm Hg),
des Flow's (ml/min),
des PRU 100 (pressure renal unit/100g Niere)
(mm Hg x min x 100g) : ml

Wir haben somit die quantitativen Beziehungen einzelner angeführter Parameter vorwiegend in Bezug auf die Traumatisierung der Erythrocyten im Perfusat durch folgende Untersuchungen verfolgt:

2.1.1. Hämolyseuntersuchungen

2.1.1.a) Hämolysegrad in der Zeitabhängigkeit während der Perfusion der isolierten Niere.

- b) Das Verhalten des hämolytischen Quotienten LDH/GOT im Perfusat während der Perfusion der isolierten Niere.
- c) Bestimmung des Hämolysegrades im Reagenzglasversuch.
- d) Beziehungen des intrarenalen Widerstandes PRU 100 und der Hämolyse im Versuchsablauf.

2.1.2. Das Verhalten der pH Werte des Perfusates im Versuchsablauf.

2.2. Versuchsablauf

2.2.1. Nach Zubereitung des Perfusates wurde die Niere an das Perfusionsgerät angeschlossen.

Die Rollerpumpe wurde auf eine Tourenzahl gebracht, die einem Druck zwischen 70 - 90 mm Hg entsprach. Die erste Probe (Ausgangswert) entnahmen wir aus dem arteriellen Schenkel des Systems nach 10 Minuten. Weitere Probenentnahmen erfolgten in halbstündigen Abständen.

Die isolierte Niere wurde 210 Minuten lang perfundiert. Das Complamin[®] wurde 10 min nach dem Perfusionsbeginn zugegeben.

Die Temperatur blieb während des ganzen Versuches bei 37°C konstant.

2.2.2. Reagenzglasversuch

Das Perfusat wurde im Reagenzglasversuch (bei 37°C im Wasserbad) auf freies Hb untersucht und zwar während 210 min in 30 min - Zeitintervallen laut Methode 4.1.

Diese Versuche wurden in 2 Gruppen - mit und ohne Xantinol - Nicotinat - durchgeführt.

II.3. Bestimmungsmethoden

- 3.1. freies Hb im Perfusat - Methode nach Fink (11)
- 3.2. LDH und GOT - wurde mit Biochemica Test Com-
bionta der Fa. Boehringer, Mannheim als UV -
Tests am Gerät Elko III, Fa. Carl Zeiss durch-
geführt.
- 3.3. pH des Perfusates wurde elektrochemisch mit
Polymetron, Zürich bestimmt.

III. Eigene Ergebnisse

2.1.1. Hämolyseuntersuchungen

Einführung

Bei Anwendung des künstlichen Kreislaufes steht die Zerstörung der Blutzellen durch physikalische und chemische Einflüsse im Vordergrund. Die Hämoglobinkonzentration im Plasma als Parameter des Hämolysegrades wird gleichzeitig als Maß für die Traumatisation angesehen. Der Grad der Bluttraumatisation im extrakorporalen Kreislauf ist durch die Konstruktionsart bedingt, wie in der Literatur (2,4,5,6,7,9,10,28,29,30,34,40,41,45) angeführt ist. Dabei spielen die Pumpe und der Oxygenator eine wichtige Rolle.

Aus der Weltliteratur ist weiter bekannt, daß Hundeblut empfindlicher gegenüber der Bluttraumatisation ist als Humanblut (14,42). Auch der Unterdruck (z.B. bei der Blutentnahme) beeinflußt die Hämolyse ungünstig (29,30). Die Ausgangshämolyse läßt sich in der Blutkonserve sehr niedrig halten, wenn die Blutentnahme nachdem Schwerkraftsystem erfolgt (30).

w.OVERBECK (34) hat unter anderem bewiesen, daß die Hämolyse beim Platzen der großen Sauerstoffblasen im Bubble Oxygenator zunimmt.

G.FEIFEL (9) zeigte in seiner Arbeit in Modellversuchen, daß der Hämolysegrad des tiefgeköhlten Blutes bei mechanischer Einwirkung höher liegt, als unter gleichen Bedingungen bei 37°C.

Als wichtigste Ursachen der Traumatisation des Blutes innerhalb der Pumpe sind in erster Linie der Kontakt mit großen unebenen Oberflächen und die Turbulenz zu nennen (41).

a) Hämolysegrad in der Zeitabhängigkeit während der Perfusion der isolierten Niere

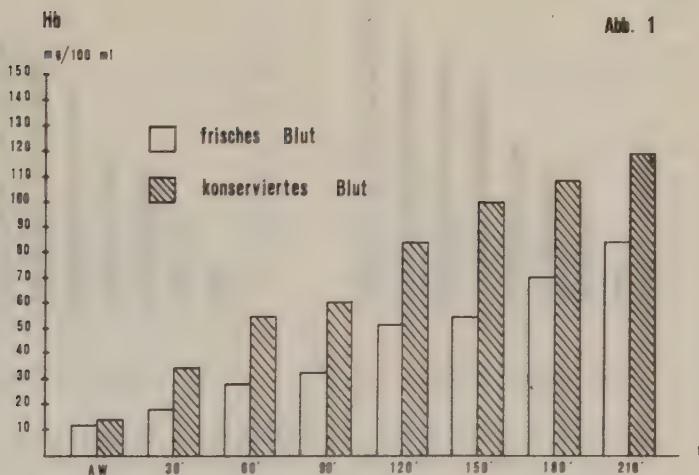
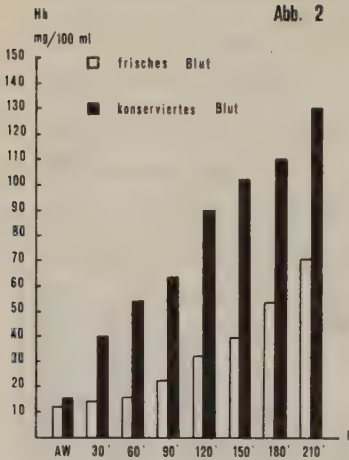
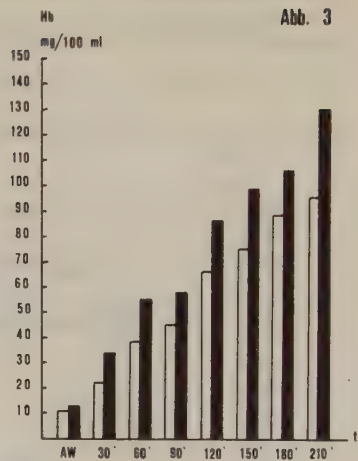


Abb.1. Vergleich der Hämolyseentwicklung im Perfusat mit frischem und konserviertem Blut

Aus der Tabelle (Abb.1.) ist zu entnehmen, daß die Hämolyse in beiden Gruppen (Frischblut und Altblut) während der 210 - minütigen Perfusion der isolierten Niere ständig zunahm. Diese zeitabhängige Zunahme der Hämolyse war bei Altblut gegenüber den Werten des Frischblutes deutlich höher. Dies spricht für eine schnellere und stärkere Traumatisation des acht Tage alten konservierten Blutes.



ohne Xantinol - Nicotinat



mit Xantinol - Nicotinat

Abb.2.u.3. Verlauf des Hämolysegrades im Perfusat mit frischem und konserviertem Blut

Die charakteristische, oben erwähnte, zunehmende Hämolyse ergibt sich auch in beiden Versuchsgruppen mit und ohne Xantinol - Nicotinat. Dies ist in den Abbildungen 2 und 3 ersichtlich. Auch hier verläuft die Hämolyse stärker im konservierten Blut im Vergleich zum Frischblut.

Xantinol - Nicotinat erhöht die Hämolyse bei der Perfusion der isolierten Niere nicht wesentlich.

b) Das Verhalten des hämolytischen Quotienten
LDH/GOT im Perfusat

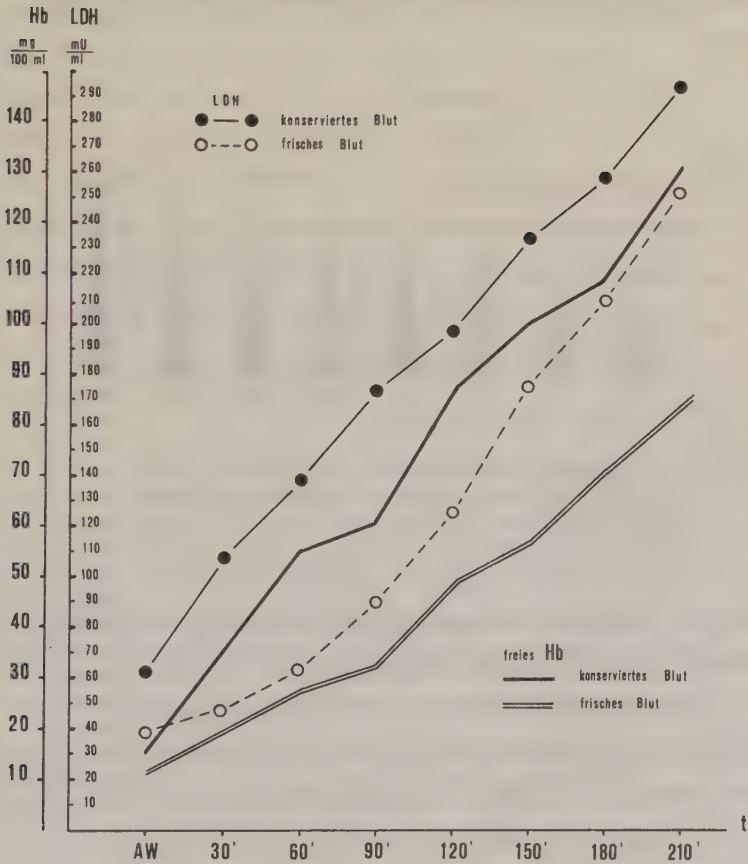


Abb.4. Beziehung zwischen LDH und dem Hämolysegrad
im Perfusat mit frischem und konserviertem
Blut während der Nierenperfusion.

Aus der Abb.4. geht hervor, daß die Mittelwerte des LDH und des Hämolysegrades sowohl in der Gruppe mit dem frischen als auch in der Gruppe mit dem konservierten Blut im Perfusat linear steigen, und verlaufen parallel. Die absoluten Werte der LDH und der Hämolyse liegen beim konservierten Blut gegenüber dem Frischblut höher.

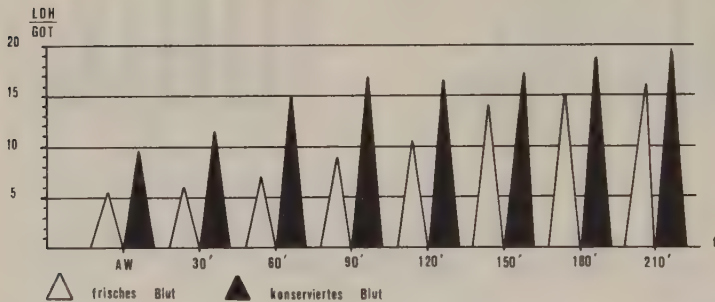


Abb.5. Das Verhalten des hämolytischen Quotienten LDH/GOT im Perfusat mit frischem und konserviertem Blut

Auch der steigende Verlauf des hämolytischen Quotienten LDH/GOT zeigt in beiden Versuchsgruppen eine gewisse Parallelität. Dabei liegen die absoluten Werte des Quotienten (im Bereich von 5,5 bis 19,4) des konservierten Blutes ebenfalls deutlich höher.

(In der Abb.5 sind die Mittelwerte durch die Pfeilspitzen angegeben).

c) Bestimmung des Hämolysegrades im Reagenzglasversuch

In den Reagenzglasversuchen wurde geprüft, ob Xantinol - Nicotinat im Vergleich zur Kontrolle eine Beeinflussung der Hämolyse bewirken kann.

Aus den in der Tabelle 2 angeführten Ergebnissen geht hervor, daß die Zugabe des Xantinol - Nicotinats (Complamin) zum Perfusat in 1,5% Konzentration keine deutliche Erhöhung der Hämolyse bewirkt.

Die angeführten Mittelwerte des festgestellten freien Hämoglobin im Perfusat (mg/100 ml) je $n=9$ der beiden Gruppen untereinander zeigen im Verlauf der Versuche während 210' keine statistisch signifikante Differenz bei $P<0,05$. Dies wurde mit Hilfe der gepaarten Daten und des t - Tests getestet.

Versuch	AW	30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'
ohne X.N.	17,3	15,6	15,6	13	14,7	18,2	19,9	19
Standard- abweichung	2,05	1,2	0,56	0,0	2,47	3,04	1,20	4,31
mit X.N.	20,2	17,3	16,4	13	18,2	22,5	21,6	25,1

Tabelle 2 Mittelwerte von freiem Hb im Reagenzglasversuch. Gemessen im Perfusat nur in frischem Blut ohne und mit Xantinol - Nicotinat.

- d) Beziehungen des intrarenalen Widerstandes PRU 100 und der Hämolyse im Versuchsablauf.

In den Abb.6,7,8,9 ist der Vergleich des intrarenalen Widerstandes (PRU 100) mit der Hämolyse dargestellt.

Versuchsgruppen mit frischem und konserviertem Blut ohne Xantinol - Nicotinat (Abb.6 u.7):

Aus der Abb.6 läßt sich entnehmen, daß in der Frischblutgruppe ohne Xantinol - Nicotinat der intrarenale Widerstand in flacher Kurve (im Bereich von 0,3 bis 0,9 PRU 100) verläuft. In der ersten 90min ist eine leichte Erhöhung der PRU 100 Werte zu erkennen, die nach 90min wieder nachlassen und im weiteren Verlauf, wahrscheinlich durch die Autoregulation der Niere (1,25,26), konstant bleiben.

Die in Abb.7 dargestellte Verlaufskurve der PRU 100 Werte in der Gruppe mit konserviertem Blut ohne Xantinol - Nicotinat zeigt einen deutlichen Aufstieg (im Bereich von 0,9 bis zu 5,5 PRU 100).

Auch die Hämolyse ist deutlich höher im Vergleich zur Gruppe mit frischem Blut (Abb.6).

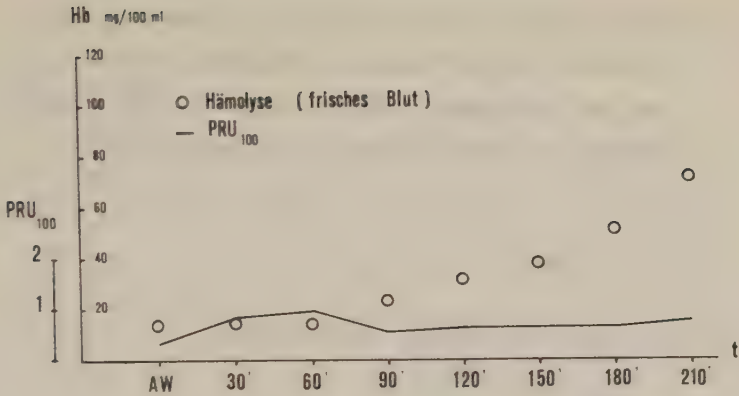


Abb.6. Beziehung zwischen intrarenalem Widerstand und der Hämolyseentwicklung während der Perfusion mit frischem Blut ohne X.N.

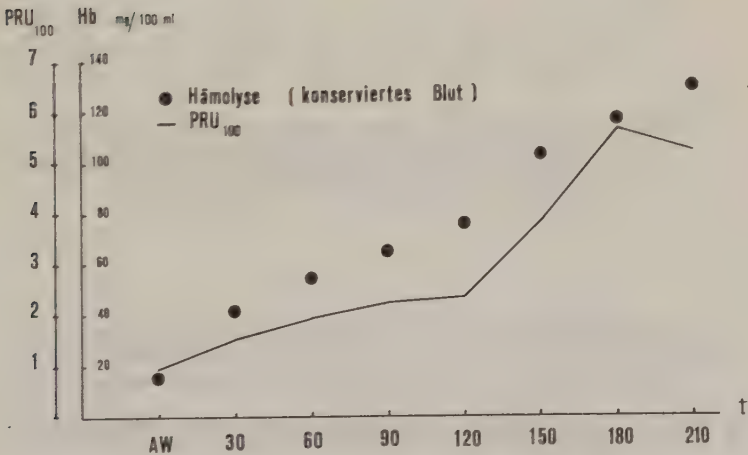


Abb.7. Beziehung zwischen intrarenalem Widerstand und der Hämolyseentwicklung während der Perfusion mit konserviertem Blut ohne X.N.

In der Abb.8, die die Ergebnisse in der Gruppe mit frischem Blut mit Xantinol - Nicotinat darstellt, ist der intrarenale Widerstand den Ausgangswerten während des ganzen Versuches praktisch gleich.

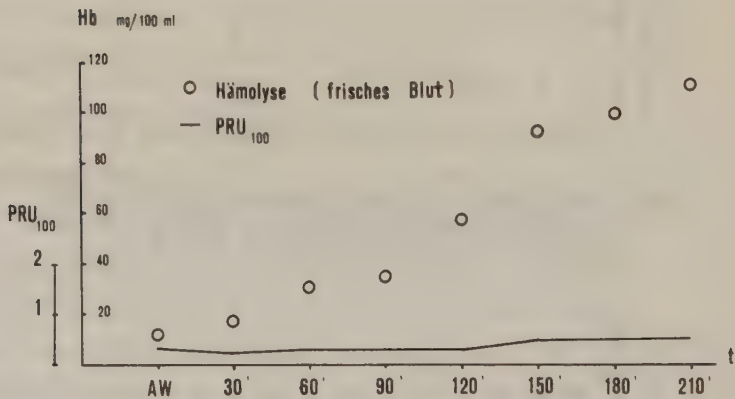


Abb.8. Beziehung zwischen intrarenalem Widerstand und der Hämolyseentwicklung während der Perfusion mit frischem Blut mit X.N.

In gegenübergestellten Versuchen mit konserviertem Blut Abb.9 ist eine sehr deutliche Erhöhung sowohl des intrarenalen Widerstandes als auch der Hämolyse ersichtlich.

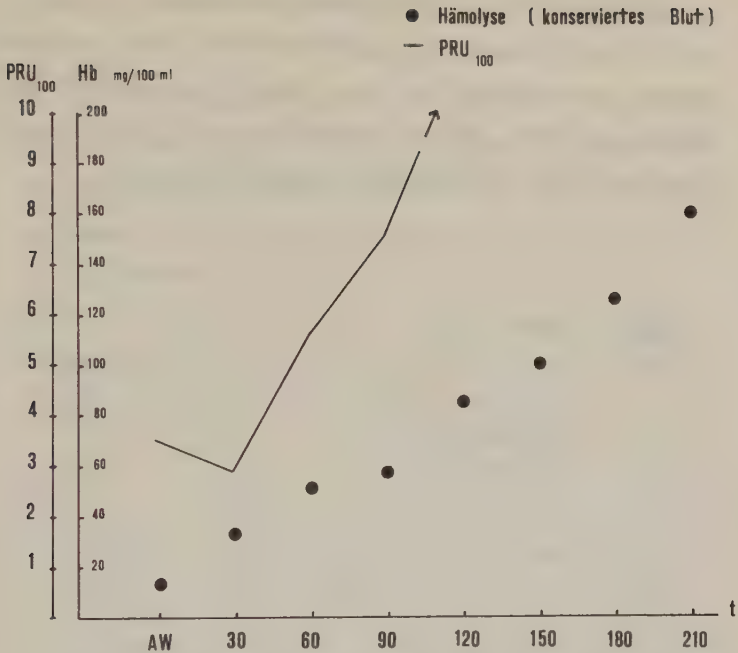


Abb.9. Beziehung zwischen intrarenalem Widerstand und der Hämolyseentwicklung während der Perfusion mit konserviertem Blut mit X.N.

Die angeführten Ergebnisse lassen folgende Rückschlüsse zu:

In Versuchen mit frischem Blut bleiben die Werte PRU 100 im Bereich der Ausgangswerte, während man in Versuchen mit konserviertem Blut eine auffallende Erhöhung des intrarenalen Widerstandes und der Hämolyse feststellen kann.

In der Abb.10 ist der Unterschied zwischen den Mittelwerten des intrarenalen Widerstandes (PRU 100) an konserviertem und frischem Blut übersichtlich dargestellt und spricht so dafür, daß das konservierte Blut die Nierenfunktion erheblich ungünstig beeinflussen kann.

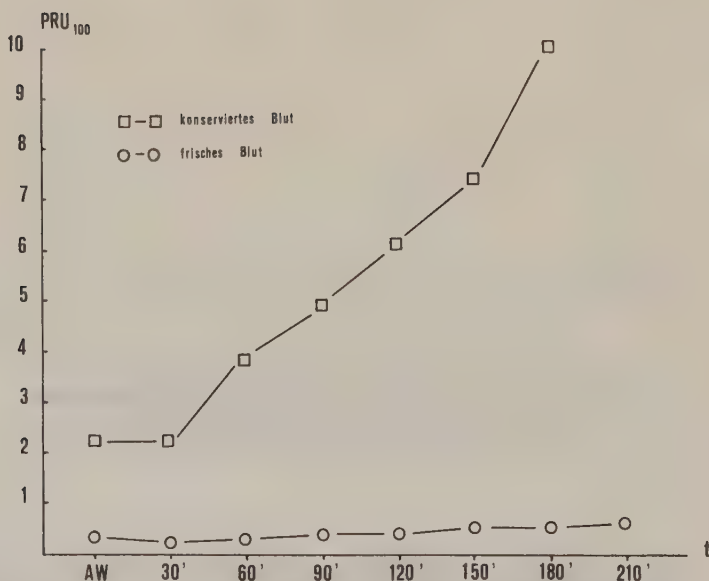


Abb.10. Unterschiedlicher Verlauf des intrarenalen Widerstandes in der Gruppe mit frischem bzw. konserviertem Blut im Perfusat.

2.1.2. Das Verhalten der pH werte des Perfusates im Versuchsablauf

Die pH Werte bleiben bei der Perfusion der isolierten Niere in der Gruppe mit Altblut konstant, während in der Gruppe mit Frischblut eine leichte zeitabhängige Erhöhung des pH in der Richtung nach der alkalischen Seite festgestellt wurde.

Nur die Ausgangswerte des pH in der Gruppe mit Altblut liegen niedriger (bei 6,3 pH), steigen schon nach 30 min um 0,6 pH an und bleiben konstant.

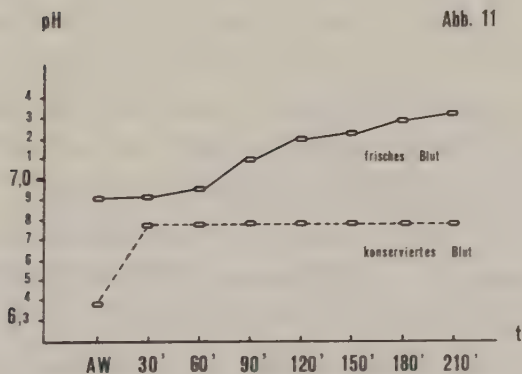


Abb.11. Das Verhalten des pH im Perfusat mit frischem und konserviertem Blut

IV. Diskussion

Schon in der Einleitung zum Hämolysekapitel (2.1.1.) sind die wichtigsten Ursachen der Hämolyse am Perfusionsgerät besprochen worden.

Bei unseren Versuchen wurden alle wichtigsten in der Literatur angegebenen Nachteile und Vorteile der Versuchstechnik in Betracht gezogen. Unter anderem z.B. die Feststellung von MEYER (30) über die mögliche Beeinflussung der Hämolyse durch Stabilisatorenzusätze, was besonders bei Benutzung von konserviertem Blut eine wichtige Rolle spielen kann. Diese relativ starke hämolytische Wirkung des ACD Stabilisators läßt sich interessanterweise durch α - Tocopherolzugabe im Mittel um 60% herabsetzen (30). In unseren Vergleichsversuchen mit frischem und konserviertem Blut konnte gezeigt werden, daß in Übereinstimmung mit oben erwähnter Arbeit der Hämolysegrad des konservierten (acht Tage alten) Blutes wesentlich höher liegt als beim frischen Blut d.h. daß die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber der Traumatisation im Perfusat beim konservierten Blut deutlich abnimmt.

Es sollte noch erwähnt werden, daß man in diesen Versuchen mit Hilfe vom DC Antifoam A, die zur Entschäu-

mung des Blutes im Bubble Oxygenator dient, das Optimum an Versuchsbedingungen in beiden Versuchsgruppen gesichert hat.

Alle die oben erwähnten physiologisch - chemischen Faktoren, die die Hämolyse steigern, verlaufen laut MIEDERER's Arbeit (18.31) in Leerversuchen mit relativ niedrigeren Werten. Nach der Einschaltung der Niere in den Kreislauf nahm die Hämolyse durch das hämodynamische Verhalten der Niere stark zu, und zwar beim erhöhten Nierenwiderstand.

Der Hämolysegrad wurde in unseren Versuchen weiter mit einem sehr empfindlichen Test der intravasalen Hämolyse mittels LDH/GOT Quotienten nach GERLACH (13) bestimmt. Für den Spezialfall der intravasalen Hämolyse, was das Prinzip des Tests anbelangt, ist zu vermuten, daß das normale Enzymmuster des Serums durch den Einstrom von Erythrocytenfermenten verändert wird. Da die Erythrocyten einen relativ großen Gehalt an LDH, aber einen vergleichsweise geringeren GOT Gehalt aufweisen, wird eine intravasale Hämolyse das normale Verhältnis von LDH/GOT im Serum zu Gunsten LDH verschieben.

Die Werte des LDH/GOT Quotienten zeigen einen steigenden Parallelitätsverlauf mit dem Verlauf der Hämolysewerte, so daß die Befunde bei der Hämolyse -

bestimmung durch die deutlich höheren Quotientenwerte in der Versuchsgruppe mit dem konservierten gegenüber dem frischen Blut bestätigt sind. Die absoluten von uns gefundenen Werte des LDH/GOT Quotienten (im Bereich von 5,5 bis 9,4) liegen jedoch im Bereich der von GERLACH zitierten Normalwerte 12,5 des Humanserums, sie können allerdings nicht direkt verglichen werden, da es sich einerseits um Humanvollblut und andererseits um Perfusat aus dem noch verdünnten Hundeblut handelt.

Unter Berücksichtigung der Angaben mancher Autoren wie z.B. JAHNECKE, KLÜTSCH, HEIDLAND und BELZER et al. ist anzunehmen, daß in gesunden Hundenieren kein meßbarer Einstrom nephrogener LDH festzustellen ist, aber bei tierexperimentellem hämorrhagischen Schock renale Zellfermente ins Blut austreten (z.B. akutes Nierenversagen). Dabei entstammt die LDH hauptsächlich dem tubulären System.

Da wir in unseren Versuchen nur die LDH und GOT als Bestätigung der Hämolyse benutzt haben, war es nicht Aufgabe dieser Arbeit die Feststellung des LDH Ursprungs (Erythrocyten - tubuläres System der Niere) näher exakt zu beweisen.

Die ermittelten Angaben unserer Vergleichsversuche lassen die Rückschlüsse zu, daß allein Xantinol -Nicotinat die Hämolyse im Perfusat nicht wesentlich ungünstig beeinflußt. Die Befunde über die direkte Beeinflussung der Hämolyse mit Complamin[®] im Reagenzglasversuch haben wir in der uns zugänglichen Literatur nicht gefunden. Die Ergebnisse unserer Versuche ermöglichen uns jedoch, Complamin[®] als störenden Faktor unter den verschiedenen Ursachen der Hämolysebildung auszuschließen.

In Übereinstimmung mit Literaturangaben (19,31) hat sich in unseren Versuchen bestätigt, daß mit steigendem intrarenalen Widerstand sich auch die Werte vom freien Hämoglobin erhöhen. Dies ist deutlich den Differenzen zwischen der Gruppe mit dem konservierten Blut (wesentlich höhere PRU 100 Werte) und der Gruppe mit dem frischen Blut zu entnehmen. Die niedrigsten PRU 100 Werte wurden in der Gruppe mit dem frischen Blut und mit Xantinol - Nicotinat festgestellt, was für die bessere Durchblutung durch Verminderung des intrarenalen Widerstandes sprechen kann. Dagegen wurde in der Gruppe mit frischem Blut ohne Xantinol - Nicotinat eine initiale leichte intrarenale Widerstandserhöhung registriert.

V. Zusammenfassung

- 1) Unter den angegebenen Versuchsbedingungen nahm die Hämolyse in beiden Versuchsgruppen (frisches und konserviertes Blut während der 210' Perfusion der isolierten Hundeniere ständig zu. Diese zeitabhängige Zunahme der Hämolyse ist aber beim konservierten Blut gegenüber dem frischen Blut deutlich höher. Dies spricht für eine stärkere und schnellere Traumatisierung des acht Tage alten konservierten Blutes. Xantinol - Nicotinat erhöht die Hämolyse bei der Nierenperfusion nicht deutlich.
- 2) Der steigende Verlauf des LDH/GOT Quotienten liegt parallel der Hämolyse und die absoluten Werte des Quotienten verlaufen beim konservierten Blut deutlich höher als beim frischen Blut.
- 3) Die Zugabe des Xantinol - Nicotinales im Reagenzglasversuch zum Perfusat in 1,5% Konzentration bewirkt keine Erhöhung der Hämolyse.
- 4) In Versuchen mit frischem Blut liegen die Werte PRU 100 im Bereich der Ausgangswerte, während in Versuchen mit konserviertem Blut eine auffallende Erhöhung des intrarenalen Widerstandes und der Hämolyse festgestellt wurde.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) ALBRECHT, K.-F. Hämodynamik der Niere bei extra-
korporaler Zirkulation in Normo-
thermie um 10 C
Bruns.Beitr.f.klin.Chir.206:123,1963
- 2) BEYER, H. Die Herz-Lungen-Maschine
Dtsch.med.Wschr.82:1893,1957
- 3) BORST, H.G. Die künstlichen Oxygenatoren
Thoraxchirurgie 6:312,1959
- 4) BÜCHERL, E.S. Extrakorporaler Kreislauf mit
künstlichen Herz-Lungensystem
Thoraxchirurgie 3:460,1956
- 5) - " - Über einen Dispersionoxygenator
Thoraxchirurgie 5:409,1957
- 6) - " - Der Einfluß physikalischer und
chemischer Faktoren auf den Hämolysegrad menschlichen Blutes bei
Gasdispersion (Prinzip bubble oxygenator).
Thoraxchirurgie 6:327,1957
- 7) - " - In vitro- Untersuchungen zur Frage
der Blutveränderungen bei Verwendung
einer künstlichen Lunge nach dem
Gasdispersionprinzip (bubble oxygenator).
Thoraxchirurgie 5:63,1957
- 8) COCKETT, T.K. The Kidny and regional hypothermia
Surgery 50:905,1964
- 9) FEIFEL, G. Spezielle Untersuchungen zur Funk-
tion von Herz-Lungen-Maschinen
bei tiefen Temperaturen
Diss. Freiburg 1962
- 10) FERBERS, E.W., Studies of hemolysis with a plastic-
J.W.KIRKLIN sheet bubble oxygenator
J.thorac.surg.,36:24,1958

- 11) FINCK, E.W. Hämoglobin
J.Biol.Chem. 146:171, 1942
- 12) GALL, F., Extrakorporale Perfusion ohne Fremd-
R.LEUTSCHAFT, blutfüllung des Oxygenators.
H.ULMER
Langenbeks Arch.klin.Chirur. 304:729, 1963
- 13) GERLACH, U., Beitrag zur Erkennung intravasaler Hämoly-
H.LOSSE, sen als Ursache für das akute Nieren-
C.G.SCHMIDT versagen
Klin. Wochenschrift 39:195, 1961
- 14) GROSS, R., Fragen der Blutgerinnung bei extrakorpora-
R.HOLEMANS lem Kreislauf mit der Herz-Lungen-Maschine
Klin. Wochenschrift 39:165, 1961
- 15) HALMANN, L. Klinische Chemie und Mikroskopie
Stuttgart 1966
- 16) HELWIG, B. Moderne Arzneimittel
Stuttgart 1962
- 17) HORPACSY, C., Enzymuntersuchungen während der hypothermen
A.MENETH, Perfusion der isolierten Hundeniere
K.TARNOKY, Z.ges.exp.Med. 155:273, 1971
T.BARANKAY, G.PETRI
- 18) HOTZ, J., Kreislauf und energetischer Stoffwechsel
S.E.MIEDERER an der isoliert perfundierten Hundeniere
unter dem Aspekt verschiedener Perfusions-
gemische in tiefer Hypothermie und Normo-
thermie
Z.Exper.Chirur. 3:217, 1970
- 19) HUSEMANN, B. Ein Beitrag zur Physiologie der isolierten
unterkühlten Niere
Inaug.Diss.Erl.Nürnberg 1967
- 20) Ein Gerät zur Perfusion von Kadavernieren
Urologe 8:113, 1969
- 21) HUSEMANN, B., Das Lactat-Pyruvat-Gleichgewicht und seine
HAUENSTEIN, N., Pufferwirkung bei der isoliert perfundierten
MENGLER, W. Hundeniere unter Wirkung von Xantinol -
Nicotinat
Arzneim.-Forschung 23:1460, 1973
- 22) JAHNECKE, J. Beitrag zur Pathogenese des akuten Nieren-
versagens
Klin.Wschr. 45:9, 1967

- 23) KLÜTSCH,K.,
A.HEIDLAND,
H.BRAUN,
B.SCHMIDT Die renale AV-Differenz von Indikator-
substanzen, Elektrolyten bei experimen-
teller Hämorrhagie und ihre therapeuti-
sche Beeinflussbarkeit
- 24) LEARY,F.J.,
D.C.UTZ,
K.G.WAKIM Effects of continuous and intermittent
renal ischemia on renal function
Surg.Gynec.Ostet 116:311,1963
- 25) LEICHTWEISS,H.,
CH.WEISS Untersuchungen über den Mechanismus der
Autoregulation der Nierendurchblutung
Bruns.Beitr.klin.Chir.214:100,1967
- 26) LEICHTWEISS,H.
H.SCHRODER,
CH.WEISS Die Beziehung zwischen Perfusionsdruck
und Perfusionsstromstärke an der mit
Parafinöl perfundierten isolierten Ratten-
niere.
Pflüger's Archiv ges.Physiol.293:303,1967
- 27) LEUTSCHAFT,F.,
GALL,F.,
R.FLESCH,
H.ULMER Hämolyseprobleme und Hämostase bei extra-
korporaler Perfusion nach der Eigenblut-
verdünnungsmethode
Langenbeck's Archiv f.klin.Chirurgie
308:635,1964
- 28) LEUTSCHAFT,R.,
R.FLESCH Hämatologische Probleme bei extrakorpo-
raler Perfusion mit verdünntem Eigenblut
Bibl.Hämat. 20:193,1965
- 29) LOHR,B., Über Pumpen,Schläuche und Kanülen in
heute gebräuchlichen Herz-Lungen-Maschi-
nen
Thoraxchirurgie 6:302,1959
- 30) MEYER,H.,
S.LUCZAK Über die Beeinflussung der Hämolyse in
Blutkonserven durch Stabilisatorzusätze
Klin.Wschr. 39:754,1961
- 31) MIEDERER,S.E. Die Hämoglobinausscheidung u.die Beein-
flussung der Nierenfunktion durch Hämoly-
sat. Untersuchungen an der isoliert
perfundierten Hundeniere bei 15°C.
Diss. Erlangen -Nürnberg 1968

- 32) MIKAELOFF, P., Mem.Acad.Chir. 91: 286, 1965
 G.DURENN,
 J.P.RASSAT,
 M.CHABRET,
 L.DUMONT,
 J.BELLEVILLE,
 J.DESCOTES

- 33) NEVEUX, J.Y., Rev.Prat. (Paris) 16:757, 1966
 Y.CHAPNIS,
 J.P.NELRIOT,
 J.C.PATEL,
 L.LEGER

- 34) W.OVERBECK Künstliche Oxygenatoren im Experiment
 und in der klinischen Anwendung.
 Ergeb. d.Chir.u.Orthop.45:234, 1963

- 35) PAQUET, K.J. Zur Methodik und Hämodynamik der
 extrakorporalen Perfusion und zur
 Leistung der isolierten Niere
 Bruns.Beitr.klin.Chir.211:358, 1965

- 36) - " - Methodik, Hämodynamik und Anwendung
 der extrakorporalen isolierten Organ-
 perfusion der Niere
 Diss.Bonn 1964

- 37) REUBI, F. Nierenkrankheiten
 Bern und Stuttgart 1960

- 38) SENNING, A., Renal function during extrakorporal
 J.ANDERS, circulation at high and low flow
 P.BORNSTEIN,
 B.NORBERG,
 M.N.ANDERSEN Ann.Surg. 151: 63, 1960

- 39) SIEGENTALER, W. Klinische Pathophysiologie
 Stuttgart 1973

- 40) STRUCK, H. Experimentelle Medizin
 Stutgart 1973

- 41) SCHMUTZER, K.J., Zur Problematik des extrakorporalen
 S.A.MARABLE, Kreislaufes
 E.RASCHKE,
 J.V.MALONEY jr., Langenbeck's Archiv klin.Chirurgie
 W.P.LONGMIRE jr. 290: 64, 1958

- 42) SCHENKER, S.
Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere
J. Ambrosius Barth: S. 85
Leipzig 1958
- 43) THOM, W.
Oxydative Phosphorylierung, Kohlenhydrategehalt, PAH - Clearance in der Niere nach Ischämie und in der Erholung.
Aus: Sare, Akutes Nierenversagen
Thieme, Stuttgart 1961
- 44) WILLARD, E.,
E. GOODWIN,
MATT M. KIMS,
J. J. KAUFMAN
Human renal transplantation III: Technical problems encountered in six cases of kidney homotransplantation
J. Urol. 89: 349, 1963
- 45) ZENCKER, R.,
R. PAMM,
G. HEBBERER,
ST. OSCH,
H. MEYER-WESENER,
R. ZEBB
Experimentelle Untersuchungen mit dem Pumpenoxygenator nach Lillehei und de Wall.
Thoraxchirurgie 4: 247, 1956

Danksagung

Herrn Prof. Dr.med. G.Hegemann, Direktor der
Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen,
danke ich für die Erlaubnis, die Untersuchungen
durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med. B.Husemann
für die Überlassung des Themas und für seine
Ratschläge zur Durchführung des experimentellen
Teils dieser Arbeit sowie für die Durchsicht des
Manuskriptes.

Mein Dank gilt auch allen Schwestern und Pflegern
in der Abteilung Tierstall, die uns bei der Durch-
führung der notwendigen Operationen freundlichst
unterstützen.

Lebenslauf

Am 14. August 1949 wurde ich, Vladimír K O Z L Í K in Pilsen/Böhmen geboren, als Sohn Dr.med.,Dr.rer.nat., Ph.Mr. Vladimír Kozlik, Facharzt f.Pharmakologie und seiner Frau Vlasta geb.Dušková.

Im September 1955 trat ich in die Grundschule in meiner Heimatstadt ein. Im Jahre 1957 verzogen meine Eltern nach Prag. Hier legte ich 1967 am Gymnasium die Reifeprüfung ab.

Im September 1967 wurde ich an der Prager Karlsuniversität zum Studium der Medizin immatrikuliert. Im Juli 1968 bestand ich dort das Vorphysikum.

Im August 1968 flüchtete ich in die Bundesrepublik Deutschland. Ich wurde im Oktober 1968 im 3. Semester der Humanmedizin an der Friedrich - Alexander Universität Erlangen - Nürnberg immatrikuliert.

Im Juni 1969 erhielt ich politisches Asyl. Im August 1970 bestand ich das Physikum. Im Februar 1974 beendete ich das Studium in Erlangen mit der ärztlichen Prüfung.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990